

## TUMORI PEDIATRICI ED ENDOCRINOPATIE

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Negli ultimi 50 anni si è osservata una progressiva crescita nel numero dei pazienti sopravvissuti ai tumori insorti in età infantile ("childhood cancer survivors", CCS), come risultato del miglioramento delle terapie anti-tumorali. Sono ormai numerosi gli studi che riportano le complicanze endocrine dei CCS, ma sono tutti retrospettivi, con casistica limitata, senza popolazione di controllo e con un *follow-up* relativamente breve (5-15 anni).

Nel *North American Childhood Cancer Survivors Study* (CCSS), che comprende 14.000 sopravvissuti a 5 anni, sono descritte numerose complicanze endocrine insorte in questi pazienti, come un aumento del rischio di ipotiroidismo, danno ovarico e pubertà precoce o ritardata.

In Europa non si conosceva l'entità dei disordini endocrini nei CCS fino alla recente pubblicazione dello **studio ALiCCS** (*Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia*). Si tratta di un lavoro di grandi proporzioni e di grandissimo impatto nel panorama di tutti gli studi sugli effetti a lungo termine dei CCS, in particolare delle disfunzioni endocrine. In questo studio sono stati arruolati 43.909 pazienti notificati dal 1940 nel registro oncologico dei paesi scandinavi, comprendente Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia, con diagnosi di tumore effettuata prima dei 20 anni di età. Da questi sono stati esclusi i pazienti con tumori plurimi, quelli con diagnosi di tumore ipofisario prima dei 20 anni, i pazienti con anomalie cromosomiche congenite e quelli con accesso ospedaliero per malattia endocrina prima della diagnosi di tumore. **I pazienti sottoposti all'analisi sono stati alla fine 31.743.** È stata inoltre randomizzata una popolazione di controllo di 219.131 persone (rapporto malato/sano di 1/5).

Sono state registrate tutte le prime visite ospedaliere per disordini endocrini (dal 1940 al 2008). È stato poi calcolato l'eccesso di rischio assoluto per disordini endocrini derivante dallo *status* di CCS ( $n^\circ \times 100.000$  persone/anno) e il rapporto (*standardised hospitalization rate ratio*-SHRR) tra n. ospedalizzazioni osservate/ospedalizzazioni attese (quelle relative alla popolazione di controllo).

Sulla base di tutti i contatti ospedalieri per disordini endocrini (786/100.000 persone/anno nei CCS vs. 165/100.000 persone/anno nei controlli), **l'eccesso di rischio assoluto per i CCS è stato di 621/100.000 persone/anno.** La valutazione dettagliata di questo rischio ha evidenziato come patologie endocrine più comuni l'**ipofunzione ipofisaria** (270/100.000 persone/anno), seguita dall'**ipotiroidismo** (189), la **disfunzione ovarica** (104) e quella **testicolare** (92).

Il **rischio relativo** (SHRR) **più elevato** per i CCS è stato **per le ipofunzioni ipofisarie (88)**, altri e non specificati **disordini dell'ipofisi (50)**, **disfunzioni testicolari (42.5)**, **ipoparatiroidismo (26.3)** e **pubertà precoce (16.1)**.

Tra tutti i 31.743 pazienti CCS, 3292 hanno avuto almeno un contatto ospedaliero per disordini endocrini (**aumento del rischio ospedalizzazione di 4.8 volte**), in misura maggiore nei pazienti con pregressa leucemia (7.3 volte), e, in successione, pregressi tumori del SNC (6.6 volte) e pregresso linfoma di Hodgkin (6.2 volte).

L'ipotiroidismo si è rivelato una patologia comune in tutte le età, mentre le ipofunzioni ipofisarie e ovariche sono state riportate nei primi 40 anni di età.

Considerando le fasce di età d'insorgenza del tumore, **i pazienti con tumore diagnosticato dai 5 ai 9 anni avevano il più alto rischio cumulativo di disordini endocrini** (fino al 43% a 60 anni di età), soprattutto disordini ipofisari nei portatori di tumori del SNC.

Il confronto più appropriato può essere fatto solo con i dati americani del CCSS (14.000 pazienti e 4.000 controlli). In questo studio però gli investigatori non si sono basati su registrazioni ospedaliere ma su dati raccolti autonomamente. La coorte era limitata a pazienti con diagnosi di tumore effettuata tra il 1970 e il 1986 e molti di essi erano stati persi al *follow-up* (31%). Le maggiori **differenze tra lo studio ALiCCS e il CCSS** sono il rischio relativo di ipotiroidismo nei sopravvissuti di linfoma di Hodgkin (27.7 vs. 17.1), di pubertà precoce nei sopravvissuti a tumori del SNC (58.3 vs. 14.1) e di pubertà ritardata nei sopravvissuti a leucemia (12.6 vs. 2.2-4.8).



Potrebbero essere considerati come **limiti dello studio** ALiCCS:

- non prendere in considerazione le variazioni dovute alle diverse terapie anti-tumorali (chemioterapia, radioterapia);
- il *follow-up* a partire da un anno dalla malattia, che potrebbe essere troppo breve per non incorrere in problematiche dovute all'effetto acuto delle terapia o a eventuali recidive;
- l'ipotiroidismo e l'ipogonadismo potrebbero essere sottostimati, perché spesso non richiedono un contatto ospedaliero;
- il mancato controllo ospedaliero dei pazienti con disturbi lievi.

**Punti di forza** dello studio sono invece:

- la numerosità dei pazienti e dei controlli analizzati;
- l'assenza di *bias* dovuti alla selezione dei pazienti e alla popolazione di riferimento (perché la registrazione del tumore avveniva prima di quella dell'endocrinopatia);
- la lunghezza del *follow-up* (fino a 60 anni).

### **Bibliografia**

1. de Fine Licht S, Falck Winther J, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet* [2014, 383: 1981-9.](#)
2. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* [2008, 50: 854-8.](#)
3. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 3227-32.](#)
4. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* [2009, 115: 2562-70.](#)